In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Hormones Thyroïdiennes

A. Introduction

- **Rappel anatomique :**

La thyroïde est une glande endocrine située dans la **région cervicale médiane basse**, formée de deux lobes reliés par un isthme, elle pèse entre **15** et **30 g**. Elle sécrète les hormones thyroïdiennes (HT) sous l'action d'une hormone hypophysaire : la **thyréostimuline** (TSH).
En arrière des lobes thyroïdiens se situent de minuscules glandes, les **parathyroïdes**, à l'origine de la **parathormone**.

- **Embryologie thyroïdienne :**

La thyroïde apparaît à la 7ème semaine du développement embryonnaire.
A partir de la 10ème semaine, elle commence à synthétiser T3 et T4.
A la 12ème semaine elle est régulée par la TSH.

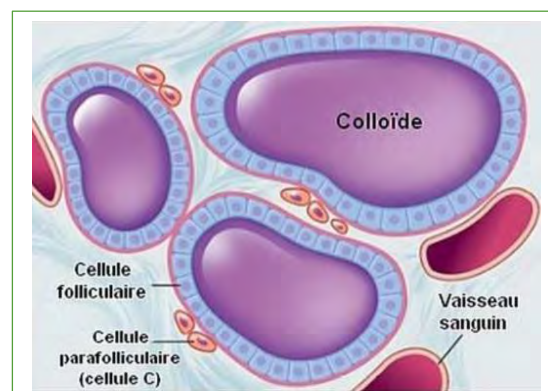
- **Rappel histologique :**

La thyroïde est organisée en follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres. Ces follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires appelées **thyréocytes**, représentant plus de **99 %** des cellules de la glande.
Les thyréocytes délimitent une cavité : l'espace folliculaire contenant la **substance colloïde**. Ils sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

> *Les thyréocytes sont des de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement :*
> ***Exocrine** vers la cavité folliculaire et **endocrine** vers la circulation sanguine.*

La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires © ou para folliculaires responsables de la synthèse de **thyrocalcitonine**.
La thyrocalcitonine est une hormone peptidique de 32 AA.
Elle est sécrétée par les cellules © mais également par des cellules ectopiques (Extra thyroïdiennes) car dans les thyroïdectomies, il reste toujours une sécrétion résiduelle de calcitonine.
La thyrocalcitonine intervient dans la régulation du métabolisme phosphocalcique :

- Action sur le métabolisme du calcium : rôle antagoniste de la Parathormone = hypocalcémie et hyper calciurie.
- Métabolisme du phosphore : hypophosphorémiante.



> *La sécrétion de la thyrocalcitonine n'est pas régulée par la TSH mais par la calcémie.*

B. Structure et métabolisme des hormones thyroïdiennes

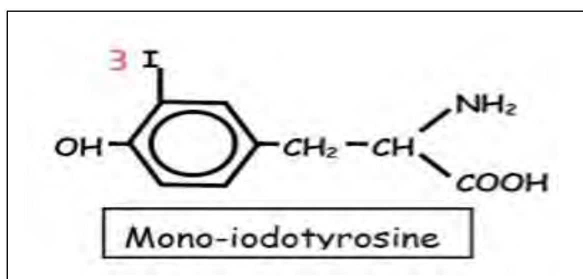
1. La thyroglobuline :

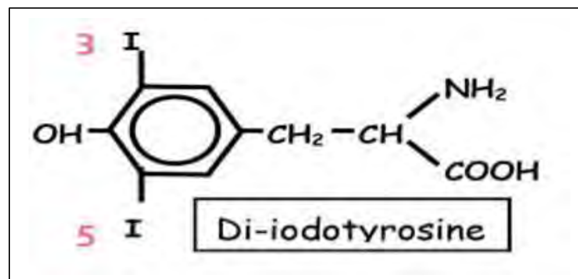
La thyroglobuline (Tg) est le constituant protéique principal de la thyroïde : c'est une glycoprotéine synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde (les thyréocytes).
C'est une très grosse molécule dimérique (PM = 660.000 dalton) dont le monomère contient 2750AA.
Elle est stockée dans la substance colloïde : réservoir extracellulaire situé à l'intérieur des follicules thyroïdiens (constitués à 95% de thyroglobuline).
La Tg est le précurseur dans lequel se forment les HT, elle migre vers le pôle apical où elle apparait sous forme de vésicules puis passe dans la lumière folliculaire. Grâce à sa structure particulière, elle permet l'utilisation de l'iodure pour la synthèse des HT. L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls.

Les HT sont produites par les cellules épithéliales (les thyréocytes). Elles sont synthétisées par iodation d'un acide aminé qu'est la **tyrosine** grâce à la thyroperoxydase (TPO).
Les HT sont ensuite, soit stockées dans la thyroïde, soit libérées dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des protéines de transport.
La majorité des HT secrétées est sous forme T4 qui est dite «forme circulante » alors que la T3 est considérée comme la «forme active».

2. Les précurseurs des hormones thyroïdiennes :

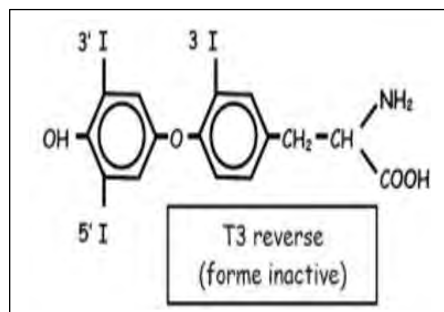
Le point de départ de la synthèse des hormones thyroïdiennes est l'iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline :
- L'iodation en 3 de la tyrosine donne la MIT
- L'iodation en 3 et 5 de la tyrosine donne la DIT

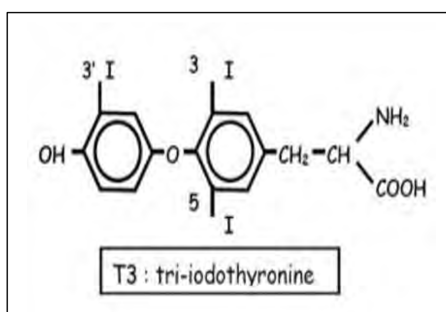


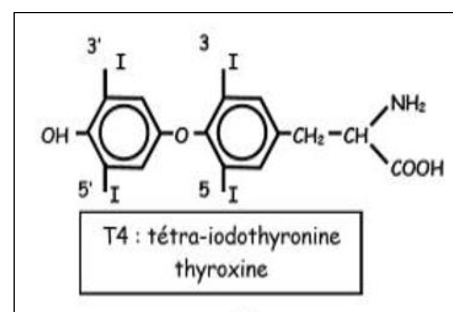


3. Structure des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther.







Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

C. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :

1. Captation de l'iode sous forme d'iodure : capté préférentiellement par la thyroïde
2. Fixation de l'iode (iodation) sur les groupes tyrosyls de la thyroglobuline
3. Couplage des résidus de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine
4. Stockage : l'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans le colloïde
5. Libération des HT : Après son passage par microendocytose du colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques (des cathepsines lysosomiques) activées par la TSH libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma

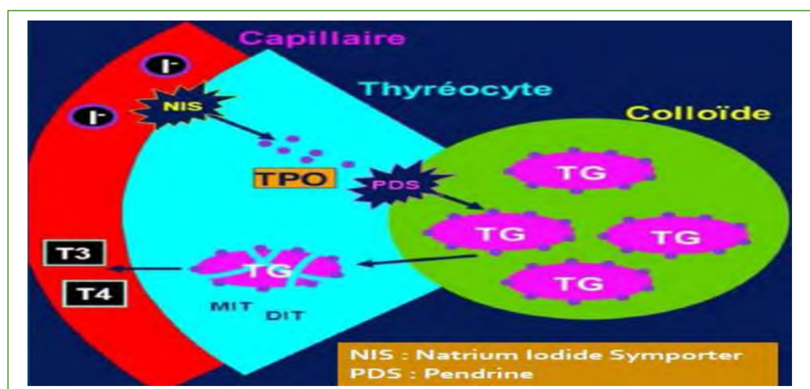
1. Captation de l'iode (cycle de l'iode) :

Les entrées de l'iode se font surtout par voie digestive (apport alimentaire quotidien de 50 à 100 µg).
L'iode est absorbé sous forme d'iodures I^- ou d'iodate IO_3^- par l'intestin grêle.

A un degré moindre, l'iodure peut être fixée par :

- Les glandes salivaires
- L'estomac
- Les glandes mammaires
- Les plexus choroïdes

- L'élimination s'effectue par les urines et pour une faible part dans les fèces.
- L'élimination par le lait peut être importante chez la femme.
- La captation de l'iode par le thyréocyte se fait grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins. Cette pompe est appelée NIS (Natrium Iodide Symporter). Elle est liée au co-transport de sodium pour la traversée de la membrane basale pour le passage dans la colloïde : l'iode pénètre dans le thyréocyte grâce à un transporteur actif au niveau de la membrane basale puis sort au pôle apical par un mécanisme passif (implication de la pendrine).
- La captation d'iodure est stimulée par la TSH et inhibée par le brome, le thiocyanate (SCN-) et le perchlorate CLO4-.
- Il existe une autorégulation par l'iode lui-même : la captation est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.



2. Organification de l'iode :

La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation puis capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'homonosynthèse est sous la dépendance d'une enzyme : la thyroperoxydase (TPO ou peroxydase thyroïdienne). Cette enzyme assure l'oxydation des anions iodure (I-) en diiode (I_2).

Il s'agit d'une enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnait 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et le H_2O_2 qui optimise son activité. La TSH accélère la vitesse d'organification de l'iode.

- (I-) → Iode actif (TPO + H_2O_2)
- Tyrosine + Iode actif= MIT
- Tyrosine + Iode actif = DIT

3. Couplage des résidus et stockage des hormones thyroïdiennes :

Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la T3, et deux résidus de DIT pour former la T4 (Thyroxine). La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs.

La thyroglobuline porteuse d'HT est alors stockée dans la cavité colloïde (c'est une réserve thyroïdienne en hormones pour environ 2 mois, pour (de pallier ?) aux variations des apports).

4. Libération de T3 et T4 à partir de la Thyroglobuline :

La Tg est réabsorbée dans le thyréocyte par pinocytose.
Fusion des vésicules de pinocytoses avec les lysosomes contenant des enzymes protéolytiques (exo- et endo-peptidases).
Protéolyse de la Tg avec libération de T3, T4 et iodotyrosines :

- T4 : hormone majoritaire (presque 80% de la production hormonale thyroïdienne).
- Désiodation in situ des iodotyrosines (recyclage de l'iode).

Passage de T3 et T4 dans la circulation sanguine en fonction des bespons sous l'action de TSH.

5. Besoins en iode et alimentation :

- Les besoins journaliers en iode en µg :

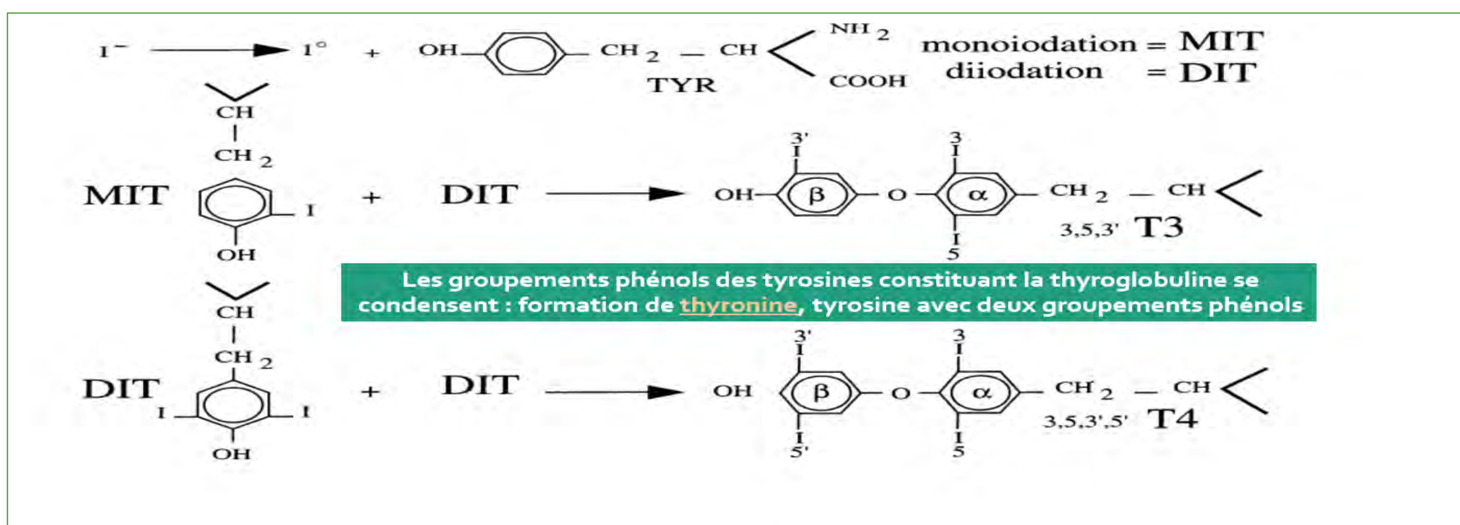
Pour un nouveau-né : 35
Enfant de 1 à 10 ans : 60 à 100
Adulte : entre 100 et 150
En période de grossesse/allaitement : entre 150 et 200

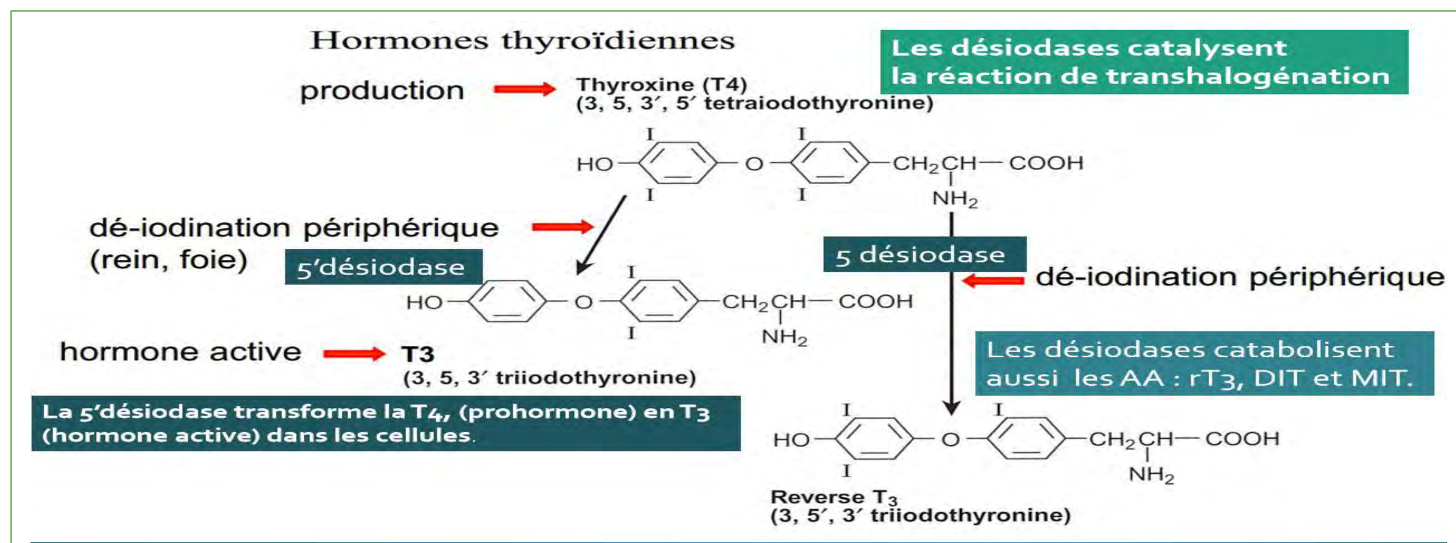
- L'iode dans l'alimentation :

Les aliments contenant le plus d'iode sont les algues en premier lieu ensuite le sel iodé.
Les aliments les plus pauvres en iode sont l'eau et la viande.

> *Le sel de cuisine est iodé à 5mg/Kg*

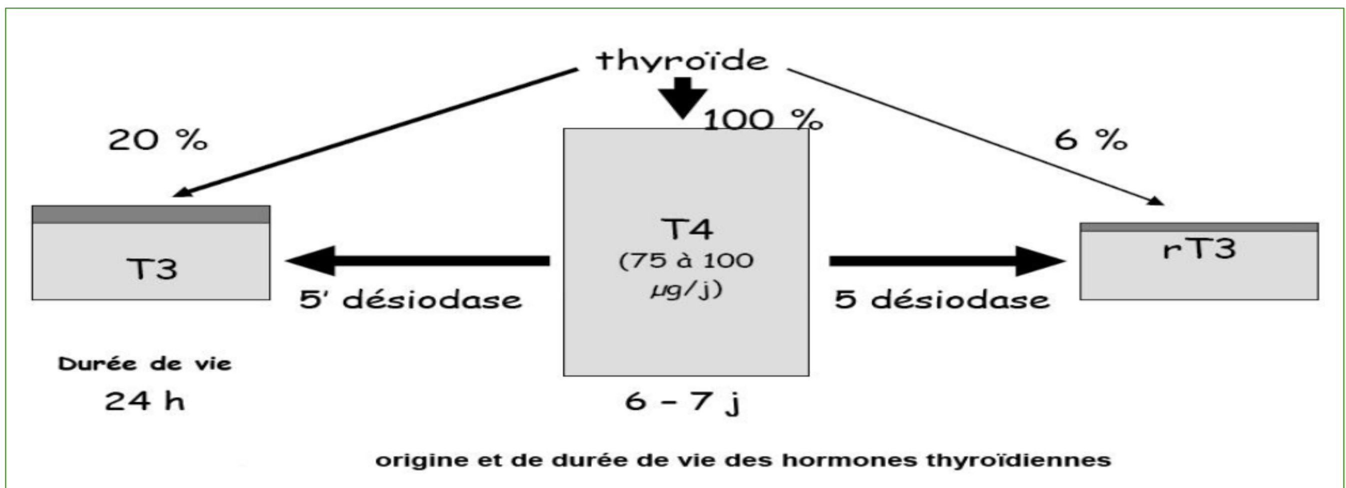
6. Schémas de biosynthèse des hormones thyroïdiennes :





7. Désiodation des hormones thyroïdiennes :

Les désiodases catalysent une réaction de trans-halogénation.
La 5 désiodase transforme la 3, 5, 3', 5' tétraïodothyronine (T_4, pro hormone) en 3, 5, 3' triiodothyronine (T_3, hormone active) dans les cellules.
Elles catabolisent également les acides aminés rT_3, DIT et MIT.
La totalité de la T_4 circulante provient de la production thyroïdienne.



La plus grande partie de la T3 (80%) est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 sous l'influence de la 5'-désiodase.
Les désiodase sont des enzymes du SNC, du tissu adipeux, du foie et des reins.
Elles participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification.
La désiodation périphérique est le fait d'enzymes : la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 dont il existe deux types :

- La 5' desiodase de type 1 : retrouvée dans le foie, le rein la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, elle est fortement modulée par l'état nutritionnel.
- La 5' désiodase de type 2 : présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité majorée en cas de d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du SNC en hormones actives.

> *La 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.*

D. Transport des hormones thyroïdiennes

1. Le concept du transport des hormones thyroïdiennes :

La T3 et la T4 circulent dans le sang sous deux formes en équilibre, l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport.
Le principal transporteur des HT est la globuline se liant à la thyroxine (TBG, 75% du transport total des HT), une glycoprotéine synthétisée par le foie.
Les deux autres transporteurs sont la transthyrétine (ou pré-albumine) et l'albumine se liant à la thyroxine.

Chez un sujet eu-thyroïdien, seulement 0,02% de la T4 est libre, le reste est lié :

- 75-85 % à la thyroxine binding globulin (TBG).
- 15-20 % à la préalbumine ou transthyrétine (TTR).
- 5-10 % à l'albumine.

De même seulement 0,3 % de la T3 est libre, le reste est lié :

- 75-80 % à la TBG.
- Moins de 10 % à la TTR.
- Environ 10 % à l'albumine.

E. Catabolisme des hormones thyroïdiennes et leur mode d'action

La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies :

- ✓ Conjugaison (puis excrétion biliaire).
- ✓ Désamination et décarboxylation de la chaîne latérale (non pas alanine mais amine ?).
- ✓ Désiodation périphérique.
- ✓ La T3 est transformée par désiodation en diiodo-thyronine inactive.
- ✓ La T3 et la T4 sont de plus inactivées par glucoronoconjugaison et sulfatation au niveau de la cellule hépatique.
- ✓ La T3 et la T4 sont également métabolisées en TRIAC (triodo-acetic-acid) et TETRAC qui conservent une activité thyromimétique.

- **Mode d'action :**

La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs.
La plupart des tissus périphériques sont dotés d'enzymes nécessaires à la conversion de T4 en T3.
Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans la cellule cible et se lient à un récepteur intranucléaire.

F. Régulation de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes

1. L'axe thyréotrope :

La TSH agit à différents niveaux :
Elle contrôle et stimule les différentes étapes de de l'hormono synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale.

Elle entretient le phénotype des thyréocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase.

Enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

> *La dopamine diminue les effets de TRH et entraîne une diminution de la sécrétion de TSH.*

2. L'autorégulation thyroïdienne :

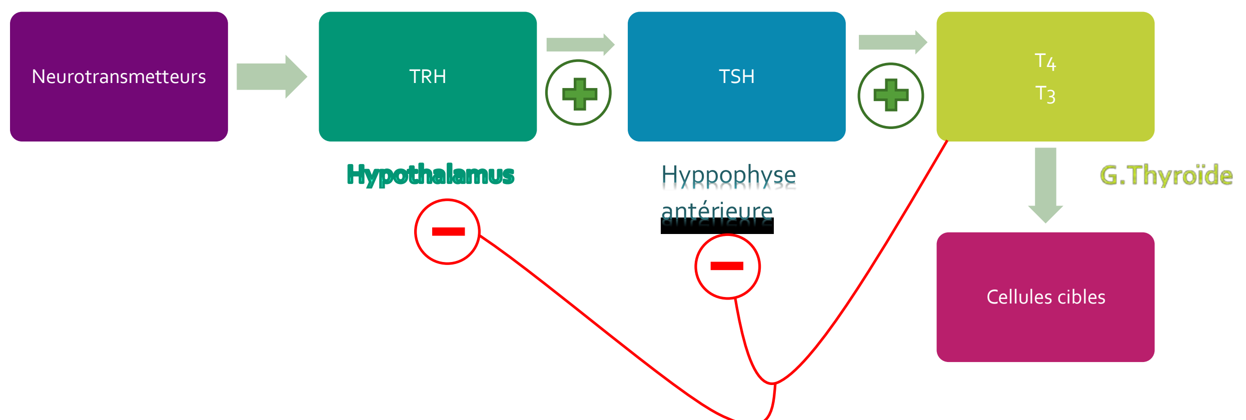
Elle correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- Un blocage de l'iodation et la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolff Chaikoff).
- Une plus grande sensibilité des thyréocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.

3. L'état nutritionnel :

Il conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hyper catabolisme, l'iodotyrosine déshydrogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse.

<u>Régulation de la fonction thyroïdienne :</u>



- **Régulation extra-thyroïdienne par l'axe thyréotrope :**

Le contrôle de la sécrétion des HT est exercé par un rétrocontrôle négatif.

- La TRH stimule la production de la TSH qui stimule à son tour la libération d'HT.
- L'augmentation de la concentration en HT dans le sang inhibe à la fois la synthèse de la TRH et de la TSH menant à l'arrêt de la sécrétion de T3 et T4.
- Lorsque la concentration en HT diminue, le signal de rétrocontrôle négatif s'affaiblit et la sécrétion de TRH augmente.

❖ **Régulation intra-thyroïdienne par la concentration en iode :**

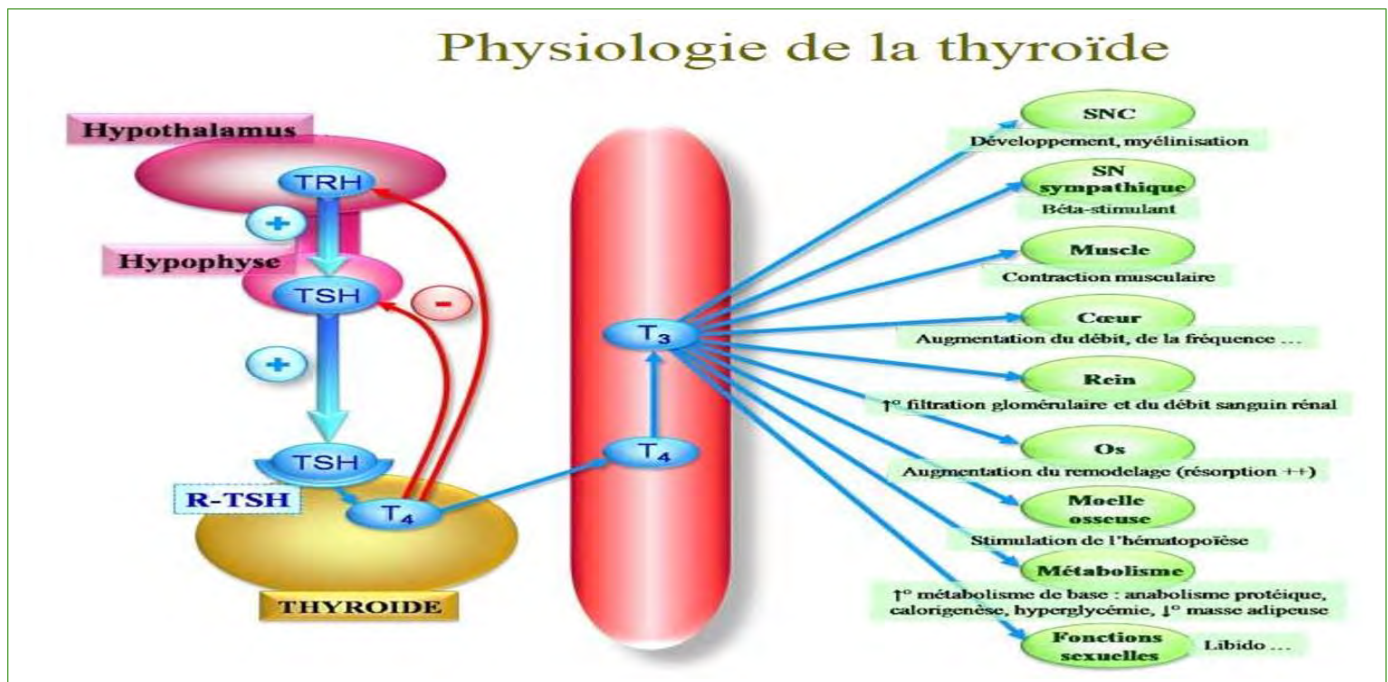
Une surcharge iodée entraîne :
- Une inhibition de l'organification de l'iode et une réduction de la synthèse hormonale (effet Wolff-Chaikoff).

En cas de carence iodée :
- La thyroglobuline est faiblement iodée.
- Le rapport MIT/DIT augmente.
- La synthèse de T3 est favorisée par rapport à T4.

G. Effets biologique des hormones thyroïdiennes

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrats énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).

Les hormones thyroïdiennes sont des découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.
Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.



1. Effets biologiques sur le SNC :

Leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie.
Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation.
Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). Intérêt du dépistage néonatal systématique +++.
L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.
Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du SNC :

- Hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence.
- L'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

2. Effets métaboliques :

- Métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogenèse obligatoire et la VO2 (Volume de l'oxygène).

- Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose)

- Métabolisme lipidique

Les HT augmentent la synthèse de cholestérol mais également sa dégradation hépatique. En somme elles diminuent le taux du cholestérol.

- Métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques

- Métabolisme hydro minéral

Les HT augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal
L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdèmes.

3. Effets tissulaires :

Au niveau musculaire, les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatinine.
Sur le tube digestif, les HT favorisent le transit.
Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie.

H. Explorations biochimiques de la fonction thyroïdienne

L'exploration biochimique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle permet :

- De confirmer les situations d'eu-, d'hyper-, ou d'hypothyroïdie.
- D'aider à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, et génétique de l'affection.
- D'effectuer la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.
- Le suivi thérapeutique : efficacité du TRT, surveillance de récidive.

1. TSH :

C'est le paramètre le plus discriminant de dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique dont :
– Une diminution signifie une hyperthyroïdie.
– Une augmentation signifie une hypothyroïdie.

C'est un examen de première intention. Lorsque la TSH est perturbée de façon isolée, laT3 et la T4 libres sont normales :
Dysthyroïdie fruste (infra clinique = examen clinique difficile à cause du manque de signes)
- Hypothyroïdie fruste : taux de la TSH augmente.
- Hyperthyroïdie fruste : taux de la TSH diminue.

2. Les HT (T3 et T4) :

- 99% sont liées à des protéines de transport.
- Seule la fraction libre est active : **Fractions libres** (T3l ou fT3, T4l ou fT4)
- Avantage du dosage des formes libres par rapport aux formes totales :
  – Les formes libres sont les formes **actives**.
  – La concentration plasmatique de **TBG** (la principale protéine de transport des HT) est **augmentée** par les estrogènes et **diminuée** par les androgènes : la contraception par des estroprogestatifs qui augmentent sensiblement la TBG circulante augmente par conséquent le taux de T4 totale.

1. La T4 libre (fT4) :

Son dosage vient en 2ème position (intention) après celui de la TSH.

- Il définit la profondeur de l'atteinte fonctionnelle périphérique :
  - Taux normal (+ TSH perturbée) = dysthyroïdie fruste.
  - Augmentation ou diminution = hyper ou hypothyroïdie.
- Oriente vers une dysthyroïdie :
  - TSH normale ou basse + T4l basse ➔ Hypothyroïdie centrale = insuffisance thyréotrope.
  - TSH élevée + T4l (ft4) élevée ➔ Adénome thyréotrope et Résistance aux HT.

Dans certaines circonstances les taux de TSH et de T4 libre ne sont pas corrélés :

- Sécrétions inappropriées de TSH :
  – Syndrome de résistance aux HT
  – Adénome à TSH
  – Insuffisance thyréotrope d'origine hypothalamohypophysaire
- Prise de certains médicaments : amiodarone, produits de contraste iodés.

2. Le dosage de la T3 libre (FT3) :

- Dosage de T3 Libre sérique : reflet **imparfait** de la fonction thyroïdienne car elle est très difficile à doser. Elle fait partie des dosages de 3ème intention.
- De très nombreuses situations perturbent l'évaluation et la production de la T3 :
  – Médicaments
  – Surcharge iodée
  – Dénutrition, stress.
- Intérêt du dosage de la T3 libre :
  – Diagnostic de certaines formes d'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 (taux de TSH bas, T4 libre normale, et T3 libre élevée).
  – Syndrome de T3 basse (déficit en désiodases).

3. Anticorps anti-peroxidase (AC anti-TPO):

- Intérêt étiologique en cas d'hypothyroïdie : marqueur d'auto-immunité thyroïdienne.
  Dosage Ac anti-TPO positif (+) :
  – Diagnostic d'une thyroïdite auto-immune sous-jacente associée à une surcharge iodée (produits de contraste, amiodarone).
  – Oriente vers l'origine immunologique d'une hyperthyroïdie.
- Peu d'apport dans la démarche diagnostique : la prévalence des Ac anti TPO, dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne, est de 12 % (dosage positif sans maladie).
- Peu d'influence sur la stratégie thérapeutique ou la surveillance.

4. Anticorps anti récepteur de la TSH :

- L'auto-immunité se développe à partir des anticorps anti-récepteurs de la TSH.
- Ces anticorps se lient aux récepteurs TSH qui se trouvent sur les cellules qui produisent des HT, ce qui entraîne une production anormalement élevée de T3 et T4.
- Intérêt diagnostique dans la maladie de Basedow.
- Utile dans la surveillance des patients basedowiens traités par les antithyroïdiens de synthèse (ATS)
  – Valeur pronostique : leur persistance au cours du traitement médical a une forte probabilité de rechute précoce après arrêt du traitement.
- Leur présence chez une femme enceinte ayant présenté une maladie de Basedow fait craindre leur passage transplacentaire et une hyperthyroïdie néonatale (risque de thyrotoxicoses in utéro et néo - natale).

5. Autres dosages biologiques :

- Thyroglobuline
- Calcitonine
- Iode
- Ac anti-thyroglobuline
- Dosages génétiques :
  – Recherche de mutations sur gènes :
    - ✓ RET
    - ✓ Récepteur à TSH
    - ✓ Récepteur aux hormones thyroïdiennes

❖ Dosage de la thyroglobuline :

- La Tg est marqueur tumoral essentiel du suivi des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire.
  - Intérêt : après thyroïdectomie totale, la persistance ou la réapparition de taux normaux ou élevés de Tg signe l'existence de métastases.
- La Tg n'est pas un paramètre diagnostic de cancer thyroïdien : ne jamais doser la Tg dans le cadre d'un dépistage ou de bilan « étiologique » de nodule car elle peut être élevée lors d'un goitre simple ou des dysthyroïdies.
- Intérêt aussi dans le diagnostic des thyrotoxicoses factices où la Tg est effondrée.

❖ Dosage de la calcitonine plasmatique :

- Marqueur tumoral de **diagnostic**, de **dépistage** et de **suivi thérapeutique** du cancer médullaire de la thyroïde (CMT).
- CMT : 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.
- Dosage de base ou après stimulation par la pentagastrine.
- Test de stimulation (test dynamique) par la pentagastrine (Pg) : Injection de 0,5 µg/kg de poids de Pg, prélèvements à 0 et 10 minutes une CT basale ≥ à 30 pg/ml + une réponse de la CT sous Pg ≥ 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT (Pas de réponse de la CT à la Pg = pas de CMT).
- Intérêt : cancer médullaire à cellules C en association avec l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) sécrété par les cellules cancéreuses.
- Ce paramètre participe aussi au dépistage des formes familiales de CMT et à leur exploration : 25 % des CMT sont des formes héréditaires familiales liées à des mutations germinales du proto-oncogène RET.

❖ Paramètres peu utiles :

- Iode : Iodémie et/ou Iodurie
  L'iodémie et l'iodurie sont encore utiles dans l'exploration :
  – Des surcharges iodées (prise médicamenteuse, ex : amiodarone).
  – Valeurs de référence : Iodémie : 350 à 800 nmol/l ; Iodurie 300 à 2000 nmol/24 h.
- Ac anti-thyroglobuline : thyroïdites auto-immunes
  – moindre sensibilité et spécificité par rapport aux Ac anti-TPO
  – Intérêt du dosage des anticorps anti-Tg :
    Suivi thyroïdites d'Hashimoto
    Diagnostic différentiel : suspicion de maladie thyroïdienne auto-immune à anti-TPO négatifs.

❖ Etude génétique : prescription spécialisée

- Gène RET (10q11.2) : les mutations de ce gène sont responsables de :
  - Formes familiales de CMT (cancer médullaire de la thyroïde).
  - De néoplasies multiples endocriniennes de type 2a ou 2b : NEM2.
  - Les NEM2 associent au CMT un phéochromocytome dans 20-50%.
- Gène du récepteur à TSH (TSHR ; 14q31) : des mutations du gène du récepteur de la TSH entraînent la résistance à la TSH qui est responsable d'une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes.
- Gène du récepteur aux hormones thyroïdiennes : dont les mutations sont responsables du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes : maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par l'insensibilité de tissus, à une stimulation thyroïdienne.

I. Pathologies thyroïdiennes

Pathologie endocrinienne la plus fréquente : 2% de la population.

- Hyperthyroïdies.
- Hypothyroïdies.
- Cancers thyroïdiens.

1. Hyperthyroïdies :

C'est une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes = thyrotoxicose.
Prévalence de 0.3 – 2% avec incidence plus élevée chez la femme.

Symptomatologie :
Amaigrissement
Tachycardie
Diarrhées
Tremblements, agitation, irritation
Hypersudation, thermo phobie

Etiologies :
Auto-immune
Nodulaire autonome

Hyperthyroïdie auto-immune :

- Maladie de Basedow
- Thyroïdite du post-partum
- Hyperthyroïdie induite par l'iode

1) Maladie de Basedow :

La plus fréquente
Touche la femme jeune
Auto-anticorps anti-TSH
Clinique : thyrotoxicose, exophtalmie, goitre bilatérale
Prédisposition familiale
Associée à d'autres maladies auto-immunes
Passage transplacentaire des auto-AC

2) Thyroïdite du post-partum :

Assez fréquente : 10% des parturientes
Survient après accouchement
Hyperthyroïdie transitoire suivie d'hypothyroïdie
Le plus souvent discrète et guérissant sans séquelles
Peut récidiver après chaque grossesse

3) Hyperthyroïdie induite par l'iode :

Sur une thyroïde normale, la surcharge iodée est responsable de « l'effet Wolff Chaikoff » : baisse transitoire de l'hormonosynthèse, qui est suivi d'un retour à la normale appelé «échappement à l'effet Wolff Chaikoff ».

Hyperthyroïdies nodulaires autonomes :

Mutation somatique affectant l'activité GTPasique de la s/u alpha du récepteur de la TSH

- Nodule unique : adénome toxique
- Nodule multiple : goitre multi nodulaire
- Nodule froid

❖ **Diagnostic biologique des hyperthyroïdies :**

TSH	FT4	FT3	Pathologie
↘	↗	↗	Hyperthyroïdie Iaire
↘	Normale	Normale	Hyperthyroïdie frustre
↘	Normale	↗	Thyrotoxicose à T3

❖ **Diagnostic étiologique :**

Anti-TPO :

- Normale : Hyperthyroïdie nodulaire autonome.
- ↑↑ : Hyperthyroïdie auto-immune.

Ac anti- TSH : Basedow, femme enceinte.

Iode : hyperthyroïdie induite par l'iode.

❖ **Autres causes d'hyperthyroïdies :**

▪ Thyrotoxicose factice :
Prise hormones thyroïdiennes dans un but amaigrissant
TSH↓ ; FT4, FT3↑ ; Tg↓.

▪ Thyrotoxicose gestationnelle transitoire : (2% Grossesses)
- Due à l'effet stimulant de l'HCG sur le récepteur de la TSH (homologie de structure avec la TSH) : agoniste faible du récepteur de la TSH.
- Se manifeste au 1er trimestre (↑HCG).
- Absence d'auto-AC.

▪ Hyperthyroïdie centrale ou secondaire : (rare)
- Adénome hypophysaire thyréotrope : FT4↑, TSH Normale ou ↑.

2. Hypothyroïdie :

▪ Déficit en hormones thyroïdiennes
– Par atteinte primitive de la glande thyroïdienne = hypothyroïdie périphérique ou primaire : TSH ↑ (90%).
– Par atteinte hypothalamo-hypophysaire = hypothyroïdie centrale ou secondaire : TSH Normale ou ↓.

▪ Prévalence : 0.5 – 2 % avec une incidence plus importante chez les ménopausées et les personne âgées.

▪ Symtomatologie :
– Touche l'enfant (Retard Psychomoteur Moteur, Retard Staturo Pondéral, crétinisme) ou l'adulte (auto-immune)
– Asthénie
– Prise de poids
– Bradycardie
– Constipation
– Frilosité
– Peau sèche et chute de cheveux
– Dépression et diminution des aptitudes mentales ainsi que sexuelles

❖ **Hypothyroïdie congénitale :**

▪ Parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes de l'enfant
▪ Conséquences fâcheuses sur le SNC : intérêt du dépistage néonatal (à la naissance)

▪ Etiologies :
- Athyréose (27%)
- Ectopie de la thyroïde (50%)
- Troubles congénitaux de l'hormonogenèse (mutations de gènes codant pour : récepteur TSH, Tg, TPO, transporteur d'iode) 15%.

- Dépistage néonatal : 3ème et 7ème j
  - Prélever une goutte de sang au niveau du talon du bébé que l'on dépose sur du papier buvard
  - Dosage de la TSH
    - TSH < 10 mU/l : enfant indemne
    - 10 Mu/l <TSH < 20 mU/l : re-dosage de la TSH+FT4
    - TSH > 20mU/l : hypothyroïdie à confirmer par un 2ème dosage sérique

❖ **Hypothyroïdies auto-immunes :**

- Thyroïdite de Hashimoto : HLA B8DR3

- La plus fréquente des maladies auto-immune
- Survient à tout âge
- Plus fréquente chez la femme
- Goitre ferme irrégulier parfois peu douloureux
- Auto-AC: anti-TPO+++, anti-Tg, anti-TSH
- Évolution fréquente vers l'hypothyroïdie définitive

- Thyroïdite silencieuse du post-partum : (6% Grossesses)

- Hyperthyroïdie transitoire suivie d'hypothyroïdie ou hypothyroïdie seule vers le 2ème trimestre.
- AC antithyroïdiens positifs dans 90% des cas

❖ **Diagnostic biologique des hypothyroïdies :**

- TSH ↑
- FT4 ↓

- Le dosage de la TSH est nécessaire et suffisant pour confirmer le diagnostic hypothyroïdie.
- Hypothyroïdie frustre : forme infra clinique : TSH ↑ FT4 Normale, auto-AC +++.

❖ **Autres causes d'hypothyroïdie :**

➢ Syndrome de T3 basse :

Défaut de synthèse ou d'action de désiodase : TSH↑, FT4↑, FT3↓

➢ Syndrome de résistance généralisé aux HT : rare

Mutation du récepteur de T3

➢ Hypothyroïdie centrale : rare

- Déficit en TSH associé à d'autres déficits hypophysaires
- Pas de goitre
- TSH normale (rarement abaissée, parfois légèrement↑)
- FT4↓

3. Cancers thyroïdiens :

- Rares (1% des tumeurs malignes)
- 03 types :
  - cancers différenciés (papillaires 80 % ou folliculaires 10%) : bon pronostic.
  - cancers indifférenciés ou anaplasiques (1%) : mauvais pronostic.
  - cancers médullaires (5%) tumeurs des cellules C : mauvais pronostic.

Clinique :

Souvent un nodule isolé

Augmentation du volume d'un goitre déjà connu ou modification de la voix

Diagnostic :

- calcitonine : cancer médullaire
- Tg : suivi thérapeutique d'un cancer à cellules différenciées
- ACE : cancer thyroïdien de façon non spécifique

J. Exploration et surveillance des maladies thyroïdiennes

	Exploration initiale	Enquête étiologique	Suivi
Goitre simple	TSH	-	-
Nodule isolé	TSH, (Calcitonine)	-	-
Hypothyroïdies	TSH, (T_4L)	Ac anti TPO, (iodurie)	TSH
Hyperthyroïdies	TSH, (T_3 T_4 libres)	Ac anti TPO, Ac anti RTSH, (iodurie, Tg, HCG)	T_4L, TSH, Ac anti RTSH
Thyroïdites	TSH, VS, CRP	Ac anti TPO (sérodiagnotics viraux)	TSH, CRP
Cancers différenciés de la thyroïde	TSH	-	TSH, Ac anti Tg, Tg
Cancer médullaire	TSH, Calcitonine	-	TSH, Calcitonine, ACE